Experimentelle Forschung Pharma, Schering AG, Berlin
Department Endokrinpharmakologie
Leiter der Abteilung: Priv. - Doz. Dr. F. Neumann

EINFLUß EINES ANTIANDROGENS (CYPROTERONACETAT) AUF DIE PRÄGUNG DES SEXUALVERHALTENS MÄNNLICHER MEERSCHWEINCHEN

Inaugural Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
VOLLRAD ETZEL
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1973
Journal-Nr. 800

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552710_0081

Experimentelle Forschung Pharma, Schering AG, Berlin
Department Endokrinpharmakologie
Leiter der Abteilung: Priv. - Doz. Dr. F. Neumann

EINFLUß EINES ANTIANDROGENS (CYPROTERONACETAT) AUF DIE PRÄGUNG DES SEXUALVERHALTENS MÄNNLICHER MEERSCHWEINCHEN

Inaugural Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
VOLLRAD ETZEL
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1973
Journal-Nr. 800

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Vorsitzender: Prof. Dr. H.-J. Sinell

Referent: Priv.-Doz. Dr. F. Neumann

Korreferent: Prof. Dr. M. Merkenschlager

Tag der Promotion: 14. Februar 1973

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

1.1. Sexualverhalten der Meerschweinchen

1.1.1. Sexualverhalten normaler männlicher Meerschweinchen

1.1.2. Sexualverhalten normaler weiblicher Meerschweinchen

1.2. Hormonale Regulation des Sexualverhaltens

1.2.1. Wirkung der Sexualhormone bei männlichen Tieren

1.2.2. Wirkung der Sexualhormone bei weiblichen Tieren

1.2.3. Nichtgonadale Hormone und Sexualverhalten

1.3. Prägung von sexuellen Verhaltensweisen durch Hormone

1.3.1. Ratten

1.3.2. Mäuse, Hamster, Kaninchen

1.3.3. Meerschweinchen

1.3.4. Affen

1.3.5. Hunde

1.4. Andere Verhaltensweisen, die durch Hormone beeinflußt werden

1.4.1. Kampftrieb

1.4.2. Mutterinstinkt

1.4.3. Defäkation und Lernfähigkeit

II. MATERIAL und METHODEN

2.1. Tiermaterial und Behandlung

2.2. Einteilung der Gruppen

2.3. Verhaltensstudien

2.3.1. Weibliches Verhalten

2.3.2. Männliches Verhalten

2.3.2.1. Beurteilung des männlichen Sexualverhaltens

III. ERGEBNISSE

3.1. Test A

3.1.1. Kontrollböcke - behandelte Böcke

3.1.2. Kontrollböcke

3.2. Test B

3.2.1. Behandelte Böcke - spontan östrische Weibchen

3.2.2. Kontrollböcke - spontan östrische Weibchen

3.3. Test C

3.4. Test D

3.5. Test E

IV. DISKUSSION

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURVERZEICHNIS

VII. DANKSAGUNG

VIII. LEBENSLAUF

I. EINLEITUNG

In zahlreichen Untersuchungen wurde der Einfluß von Hormonen auf das Sexualverhalten von Säugetieren beobachtet. Große Bedeutung für die Differenzierung hypothalamischer Zentren, die das Sexualverhalten beeinflussen, kommt dem Testosteron zu.
In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob die Behandlung gravider Meerschweinchen mit dem Antiandrogen Cyproteronacetat+, das die Wirkungen von Androgenen kompetitiv hemmt, Einfluß auf bestimmte Muster des Sexualverhaltens der männlichen Nachkommen hat.

1.1. Sexualverhalten der Meerschweinchen

1.1.1. Sexualverhalten normaler männlicher Meerschweinchen

Das Sexualverhalten geschlechtsreifer männlicher Meerschweinchen ist in vielen Publikationen beschrieben worden (Avery 1925, Louttit 1927, 1929, Sollenberger und Hamilton 1939, Seward 194o, Young und Grunt 1951,

---

+Cyproteronacetat wurde von Dr. Wiechert in den Laboratorien der Schering AG, Berlin synthetisiert.

Webster und Young 1951, Grunt und Young 1952 a, c, Riss et al. 1955, Young 1961). Zum besseren Verständnis der in dieser Arbeit erhobenen Befunde folgt eine kurze Darstellung des normalen Sexualverhaltens männlicher Meerschweinchen:
Werden ein östrisches weibliches Meerschweinchen und ein Männchen zusammengebracht, so verfolgt, beschnuppert und beleckt das männliche Tier das Weibchen oder zieht es mit den Zähnen am Fell ("nibbling"). Danach folgt ein Beschnuppern und Lecken der Anogenitalregion des Weibchens ("nuzzling"). Als nächstes besteigt der Bock das Weibchen ("mounting") und führt pelvische Bewegungen aus. Meistens wird die caudale Körperhälfte des Weibchens bestiegen. Gelegentlich stellt das Männchen auch seine Vorderfüße auf den Rücken des Weibchens, ohne daß Kontakt mit anderen Körperteilen besteht ("abortive mounting") (Valenstein, Riss und Young 1954). Das "mounting" kann von pelvischen Bewegungen begleitet sein, ohne das eine Intromission erfolgt sein muß, doch folgt dem "mounting" meist auch die Intromission. Die Intromissionsdauer der Böcke ist unterschiedlich, sie ist zum Teil von der Empfänglichkeit der weiblichen Tiere abhängig. Der Intromission folgen meist

pelvische Stöße des Bockes, die etwa 2 - 5 sec. dauern. Einer solchen Serie pelvischer Stöße durch den Bock folgt die Ejakulation. Diese ist daran zu erkennen, daß der letzte pelvische Stoß deutlich verlängert und von einer krampfartigen Einziehung der Flanken des Bockes begleitet ist. Nach erfolgter Ejakulation läßt sich der Bock vom Weibchen fallen und reinigt seine Genitalien (Young und Grunt 1951). Mit der Ejakulation verliert der Bock jedes Interesse am Weibchen.
Meistens beträgt die Zeit bis zur Ejakulation weniger als 1o Minuten. Häufig folgt ihr eine Ruhepause des Bockes von ca. 1 Std. (Grunt und Young 1952 c).

Die hier geschilderten Verhaltensmuster sind aber nicht unveränderlich. So kann das "nibbling" und "nuzzling" fehlen; oder "nibbling" und "nuzzling" sind nicht vom "mounting" gefolgt. Dem "mounting" folgt nicht zwangsläufig die Intromission und dieser nicht die Ejakulation. Gelegentlich wurden auch Intromission und Ejakulation ohne vorausgegangenem "nibbling" und "nuzzling" beobachtet.

Die einzelnen Elemente des hier geschilderten Sexualverhaltens treten in unterschiedlichen Lebensaltern der Böcke erstmalig auf. So konnte Beschnuppern erstmals im Alter von 14 Tagen, "nuzzling" im Alter von 17 Tagen, "mounting" im Alter von 45 Tagen, Intromission im Alter von 54 Tagen und Ejakulation im Alter von 64 Tagen beobachtet werden (Avery 1925, Louttit 1929, Webster und Young 1951). Es bestehen aber große individuelle Unterschiede.
Zu erwähnen ist noch der Begriff des "pseudoweiblichen Verhaltens", der von Morris (1954, 1955) geprägt wurde. Dieser Begriff beinhaltet das feminine Verhalten von Meerschweinchenböcken, wie Stehenbleiben, Kauern, Lordosis und andere für diese Spezies typische sexuelle Verhaltensweisen (Boling et al. 1939).

1.1.2. Sexualverhalten normaler weiblicher Meerschweinchen

Der Reproduktionszyklus weiblicher Meerschweinchen, besonders die rhythmischen Veränderungen am Genitaltrakt, wurden von Loeb (1914), Stockard und Papanicolaou (1917, 1919) und Voss (1927) untersucht. Das Sexualverhalten weiblicher Meerschweinchen beschrieben: Avery (1925), Loeb (1914), Louttit (1927), Ischii (192o), Tressider (1922), Young et al. (1933, 1935, 1938),

Dempsey et al. (1934) und Young (1963).
Danach dauert der Zyklus beim Meerschweinchen etwa 16 Tage.
Während des Diöstrus vertreiben weibliche Tiere die sich sexuell nähernden Männchen durch Stöße mit den Hinterbeinen oder durch Schnappen. Ähnliche Abwehrreaktionen können durch Streicheln des Rückens während des Diöstrus hervorgerufen werden. Während des Proöstrus, 2 Tage vor dem Östrus, nimmt die sexuelle Aktivität der Weibchen zu. Das Weibchen verfolgt andere Weibchen und führt eine Art des beim Männchen zu beobachtenden "mounting" durch. Dieses Verhalten zeigen nach Young et al. (1935) 64 % aller Weibchen, wobei die Aktivität von Tier zu Tier variiert. Das "mounting" wird bei den Weibchen aber auch zu anderen Zeiten beobachtet, etwa zur Zeit der Ovulation, die ca. 1 1/2 Std. vor dem Ende des Östrus erfolgt.
Der Beginn des Östrus und dessen Länge kann am kopulatorischen Reflex,der Lordosisreaktion,beobachtet werden. Dieser Reflex zeigt sich in einem Wölben des Rückens und dem Anheben der caudalen Körperpartien, das von einer Öffnung des äußeren Genitales begleitet ist. Diese Lordosisreaktion dauert 1 - 2 oder 2o - 3o Sekunden und kann, solange sich das

Tier im Östrus befindet, wiederholt durch Streicheln der posterioren Rückenpartien ausgelöst werden (Young 1963). Der Östrus dauert im Mittel 8 - 1o Std., variiert aber zwischen 1 und 24 Stunden.

1.2. Hormonale Regulation des Sexualverhaltens

1.2.1. Wirkung der Sexualhormone bei männlichen Tieren

Die Abhängigkeit des Sexualverhaltens männlicher Tiere vom Einfluß der Sexualhormone war Gegenstand vieler Untersuchungen (Steinach 1912, 1913, 1916, Sand 1919, Lipschütz 1925). Die meisten Wirbeltiere zeigen nur dann ein für ihre Spezies typisches und vollständiges Sexualverhalten, wenn die homologen Sexualhormone zur Wirkung kommen. So wurde bei vielen Spezies nach Kastration nur noch reduziertes oder untypisches Sexualverhalten beobachtet. Durch vollständige Hormonsubstitution kann bei kastrierten Tieren wieder normales Sexualverhalten ausgelöst werden. Reduziert man aber die Substitutionsdosis, so wird nur ein partielles oder atypisches Sexualverhalten gezeigt (Boling et al. 1938).

Der Effekt der Kastration ist von Spezies zu Spezies unterschiedlich, außerdem bestehen auch individuelle Unterschiede zwischen Tieren einer Spezies, so daß der Einfluß der Sexualhormone auf das Sexualverhalten nicht immer deutlich ist (Riss und Young 1954).
So beobachtete Steinach (1894) an Ratten, die 4, 6 oder 12 Monate zuvor kastriert wurden, normales Sexualverhalten. Stone (1927, 1939) berichtete von Kopulationen 8 Monate nach Kastration und beobachtete die letzte Ejakulation 3o Tage nach Kastration.

Bei Meerschweinchen fand Guimarais (1928) sexuelle Aktivitäten noch 6 Monate nach Kastration, Seward (194o) nahm an, daß präpubertal kastrierte Böcke 4 Wochen nach Kastration vollständiges Sexualverhalten zeigen können. Dagegen konnten Grunt und Young (1953) keine sexuellen Aktivitäten mehr nach Kastration beobachten.
Das Interesse an der Regulation des Sexualverhaltens durch Hormone führte über Experimente mit Gonadentransplantation und Rohextrakten zur Verwendung reiner Steroidhormone. Als Androgen wurde besonders Testosteronpropionat verwendet. Eine Beeinflussung des Sexualverhaltens durch Testosteronpropionat oder -acetat konnte experimentell an Ratten (Shapiro 1937,

Moore und Price 1938, Stone 1939, 194o, Beach 1944, Beach und Holz-Tucker 1949), Kaninchen (de Fremery und Tausk 1937) und Meerschweinchen nachgewiesen werden (Moore und Price 1938, Grunt und Young 1952 b, Gerall 1958, 1963).
Bei kastrierten Ratten war eine Dosis von 4,5 - 8,9 mg Testosteronpropionat/die notwendig, um normale sexuelle Aktivitäten hervorzurufen. Zur Erlangung des gleichen Effektes wurden bei kastrierten Kaninchenböcken 15o mg Testosteronpropionat/die benötigt. Bei Meerschweinchen genügten 25 µg Testosteronpropionat/die um eine Restitution des Sexualverhaltens zu erzielen. Höhere Dosen hatten keine Steigerung der Libido zur Folge.
Nach Gabe eines Antiandrogens beobachteten einige Untersucher bei Ratten und Meerschweinchen eine Abnahme der Libido (Zucker 1966, Steinbeck et al. 1967). Behandlung mit Östrogenen kann bei kastrierten Rattenböcken z.B. Intromissionen hervorrufen (Lipschütz 1932, Ball 1937, Beach 1942 a, Mühlbock 194o), Ejakulationen wurden aber unter Östrogenbehandlung nicht beobachtet (Antliff und Young 1956, Beach 1942 c).

Andere Autoren beobachteten bei kastrierten Ratten- und Meerschweinchenböcken weibliches Sexualverhalten nach Implantation von Ovarien und bei intakten und kastrierten Ratten und Mäusen nach Behandlung mit

Östrogenen (Steinach 1912, Kun 1934, Ball 1939, Engel 1942). Bei Meerschweinchen ruft Progesteron eine Abnahme der höheren sexuellen Verhaltensmuster hervor. "mounting", Intromission und Ejakulation wurden seltener beobachtet, die Ejakulationsfrequenz war um 5o % vermindert. Behandlung mit Progesteron und Medroxyprogesteron senkte die Ejakulationsfrequenz sogar um 75 % (Diamond 1966).

1.2.2. Wirkung der Sexualhormone bei weiblichen Tieren

Frühe Untersuchungen an weiblichen Meerschweinchen ergaben, daß Unterschiede im Sexualverhalten nicht von der Zahl sich entwickelnder Follikel abhängig sind (Young et al. 1933). Allen und Doisy (1923) beobachteten, daß Substanzen in den Graaf'schen Follikeln für das Sexualverhalten mitverantwortlich sein müssen. Erst als Östrogene als Reinsubstanzen für Experimente zur Verfügung standen fand man, daß das weibliche Sexualverhalten bei ovariektomierten Tieren durch Östrogene ausgelöst werden kann. Allerdings war das Sexualverhalten nach Östrogengaben atypisch. Erst durch gleichzeitige Gabe von Progesteron gelang es, typisches feminines Sexualverhalten, wie es vor der

Ovariektomie bestand, hervorzurufen (Dempsey et al. 1936, Boling et al. 1938, Goy und Young 1957). Mit derselben Hormonkombination gelang es auch bei Ratten (Boling et al. 1939, Beach 1942 a), Mäusen (Ring 1944) und Hamstern (Frank und Fraps 1945, Kent und Libermann 1947) östrisches Verhalten, wie z.B. Lordosis, auszulösen. Um aber neben dem östrischen Verhalten auch vaginale Veränderungen, die für östrische Weibchen charakteristisch sind, hervorzurufen, sind größere Östrogendosen über einen Zeitraum von 72 Std. mit darauffolgender Progesteron-injektion erforderlich (Ford und Young 1951).

Weibliches Sexualverhalten wird nicht nur durch Östrogene und Gestagene stimuliert, auch mit Hilfe von Androgenen konnte bei weiblichen Ratten, Mäusen und Kaninchen feminines Sexualverhalten hervorgerufen werden (Beach 1941, 1942 b, Engel 1942, Klein 1952). Nach Behandlung mit Androgenen konnte bei weiblichen Tieren auch maskulines Sexualverhalten beobachtet werden. So führte Applikation von Testosteronpropionat bei weiblichen Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen zu einer Zunahme männlicher Verhaltensweisen (Ball 194o, Beach 1942 b, Klein 1952, Goy und Young 1958).

1.2.3. Nichtgonadale Hormone und Sexualverhalten

Das Sexualverhalten wird nicht nur durch die Sexualhormone beeinflußt, sondern auch durch Hormone des Hypophysenvorderlappens, der Nebennierenrinde und der Schilddrüse. Eine direkte Wirkung der Gonadotropine auf das Sexualverhalten wurde nicht nachgewiesen (Nelson und Gallagher 1936, Mühlbock 1940, Astwood und Dempsey 1941, Ball 1941, Robson und Schönberg 1937). Indirekt wirken aber die Gonadotropine über die Auslösung der Ovulation und die Regulation der Biosynthese von Sexualhormonen. Auch das PMSG (pregnant mare serum gonadotrophin) hatte keine direkte stimulierende Wirkung auf das Begattungsverhalten von Mäusen, es stimulierte aber die Ovulation (Stern und Schuetz 1970).

Desoxycorticosteronacetat beeinflußte das Sexualverhalten kastrierter männlicher Hamster nicht (Warren und Aronson 1956).

Die Nebennierenrinde weiblicher Ratten wird durch Östrogene stimuliert, Steroide mit Gestagenaktivität zu sezernieren, so daß ein Östrus ausgelöst werden konnte (Ring 1945). Es dürfte sich dabei wohl um Desoxycorticosteron handeln, das neben der Mineralocorticoidwirkung auch gestagene Eigenschaften besitzt.

Die Schilddrüsenhormone haben Einfluß auf das Sexualverhalten. Allerdings sind die erhobenen Befunde widersprüchlich.
Thyroidektomie weiblicher Meerschweinchen führte zu einer Reduktion der Östrushäufigkeit, ein völliges Ausbleiben des Östrus konnte nicht beobachtet werden (Petersen et al. 1952). Bei thyroidektomierten und ovarektomierten Meerschweinchen, die mit J^{131} behandelt und mit Östradiol und Progesteron substituiert wurden, fanden Hoar et al. (1957) geringere Östrusfrequenz und kürzere Östrusdauer als bei Kontrolltieren.

1.3. Prägung von sexuellen Verhaltensweisen durch Hormone

Sehr eingehende Untersuchungen zur Prägung der von Spezies zu Spezies unterschiedlichen sexuellen Verhaltensweisen sind an Ratten, Mäusen und Meerschweinchen, weniger an anderen Spezies durchgeführt worden. Zunächst sollen die an Ratten erhobenen Befunde beschrieben werden.

1.3.1. Ratten

Eine einzelne Injektion von Testosteronpropionat am 2. oder 5. Lebenstag verursacht bei weiblichen Ratten Sterilität (Barraclough 1961). Diese Tiere zeigen im Erwachsenenalter reduziertes weibliches Sexualverhalten und eine Zunahme männlicher Verhaltensweisen (Barraclough und Gorski 1962, Feder 1967, Goy et al. 1962, Harris 1964, Harris und Levine 1965, Meyerson 1968, Segal und Johnson 1959). Auch durch Östrogen- und Gestagengaben nach Ovarektomie war bei diesen Tieren kein weibliches Sexualverhalten auszulösen (Beach 1945, Levine und Mullins 1967). Wurden diese Tiere aber anstatt mit Östrogenen und Gestagenen mit Testosteron behandelt, so zeigten sie männliches Sexualverhalten (Harris und Levine 1965). Nach simultaner postnataler Behandlung mit Testosteronpropionat und einem Antiandrogen wurde überwiegend weibliches Sexualverhalten beobachtet(Dörner 1967, 1968). Männliche Ratten, die in den ersten Lebenstagen kastriert wurden, zeigten später bisexuelles Verhalten, wobei überwiegend weibliches Sexualverhalten zu beobachten war (Levine und Mullins 1967). Postnatale Behandlung mit Androgenen hat keinen Einfluß auf das normale Sexualverhalten der Böcke, während eine Be-

handlung mit Östradiol in dieser Phase Verlust des männlichen Sexualverhaltens zur Folge hat (Harris und Levine 1965).

Wird bei männlichen Ratten in den ersten 14 Lebenstagen die Wirkung der Androgene durch Kastration oder Gaben von Antiandrogenen gehemmt, so beginnen diese Tiere im Erwachsenenalter nach Ovarimplantation zu ovulieren und zeigen weibliches Sexualverhalten (Pfeiffer 1936, Barraclough 1961, Takewaki 1962, Harris 1963, 1964, Gorski und Wagner 1965, Neumann und Elger 1965, Neumann et al. 1967 a, b, 1971, Neumann 197o). Behandelt man gravide Ratten vom 13. Tag bis zum Ende der Gravidität und die männlichen Nachkommen dieser Tiere die ersten 3 Lebenswochen mit Cyproteronacetat, so zeigen diese feminisierten Böcke später bisexuelles Verhalten (von Hasselbach 197o, Neumann und Elger 1965,1966a, Neumann 197o, Neumann et al. 197o a, 1966 b). Auch nach Behandlung mit Testosteronpropionat im Erwachsenenalter zeigen postnatal kastrierte Rattenböcke überwiegend weibliches Sexualverhalten. Wurde aber sofort nach der postnatalen Kastration mit Testosteronpropionat substituiert, so konnte bei diesen Rattenböcken normales männliches Sexualverhalten beobachtet werden.

Implantationen von Testosteron in den vorderen Hypothalamus bewirkte bei erwachsenen kastrierten Rattenböcken männliches Sexualverhalten, während Testosteronimplantation in den zentralen Hypothalamus weibliches Sexualverhalten hervorrief (Dörner et al. 1968).
Aus diesen und anderen Befunden schloß man, daß beide Geschlechter hypothalamische Zentren für die Auslösung des männlichen und weiblichen Sexualverhaltens besitzen. Bei normalen Tieren dominiert das entsprechende Zentrum durch Affinität zum homologen Sexualhormon (Beach 1952). Das Sexualverhalten entspricht aber nicht dem genetischen Geschlecht, wenn eine dem genetischen und gonadalen Geschlecht entgegengesetzte Differenzierung erfolgt ist.
Prinzipiell erfolgt aber die Differenzierung zum weiblichen Funktionstyp. Nur in Anwesenheit von Androgenen ist eine Differenzierung zum männlichen Funktionstyp möglich. Diese Voraussetzung ist bei normalen männlichen Tieren erfüllt, kann aber unter pathologischen Bedingungen auch bei weiblichen Tieren auftreten. Bei Ratten finden diese Differenzierungsprozesse postnatal statt, wie die Befunde an postnatal kastrierten oder mit Antiandrogenen behandelten Tieren zeigen.

1.3.2. Mäuse, Hamster, Kaninchen

Prä- oder postnatale Behandlung mit Sexualhormonen beeinflußt sowohl somatische Differenzierungsprozesse als auch das spätere Sexualverhalten von Mäusen, Hamstern und Kaninchen (Raynaud 1938, Turner 1939, Hu und Frazier 1939, Campbell 1964, 1965; Fuller et al. 197o).

Bei 5 - 2o Tage alten weiblichen Mäusen bewirkt eine einmalige Gabe von 1 mg Testosteronpropionat reduzierte Fertilität oder Sterilität (Barraclough und Leathem 1954).

Behandlung gravider Hamsterweibchen mit Testosteronpropionat führt bei den weiblichen Nachkommen zum Bild des Pseudohermaphroditismus femininus und hat im Erwachsenenalter maskulinisiertes Sexualverhalten zur Folge (Bruner und Witschi 1946). Bei männlichen Hamstern, die postnatal kastriert und präpubertal mit Testosteronpropionat behandelt wurden, beobachtete Eaton (197o) im Erwachsenenalter bisexuelles Verhalten. Implantation von Testosteron in den Hypothalamus erwachsener ovarektomierter Kaninchen hatte östrisches Verhalten zur Folge (Palka und Sawyer 1966).

1.3.3. Meerschweinchen

Mehrere Autoren beobachteten bei weiblichen Meerschweinchen, deren Mütter Testosteron oder Testosteronpropionat in die Amnionhöhle injiziert wurde, männliches Sexualverhalten (Avery 1925, Draper 192o, Loeb 1914, Young et al. 1935, 1939). Dantchakoff (1938 a, b, 1947) fand, daß die weiblichen Nachkommen von während der Gravidität mit Testosteron behandelten Meerschweinchen Pseudohermaphroditen waren, die nach Testosterongaben im Erwachsenenalter männliches Sexualverhalten zeigten. Bei den männlichen Nachkommen beobachtete sie nach postnataler Behandlung mit Androgenen ein beschleunigtes Auftreten der sexuellen Entwicklung (Dantchakoff 1938 c).
Aus diesen Ergebnissen schloß man, daß die Differenzierung hypothalamischer Zentren, die für das Sexualverhalten verantwortlich sind, während der fetalen Entwicklung durch Testosteron beeinflußt wird.
Besonders die Arbeitsgruppe um Young, Phoenix und Goy bemühten sich um die Aufklärung des Einflusses von Hormonen, speziell der Androgene, auf das Sexualverhalten.

Weibliche Meerschweinchen wurden am 1o. Tag der Gravidität mit 5 mg Testosteronpropionat und vom 11. - 68. Tag mit 1 mg Testosteronpropionat/die behandelt. Diese Behandlung führte bei den weiblichen Nachkommen zur Entwicklung eines Pseudohermaphroditismus femininus (Phoenix et al. 1959, Meidinger 1962). Anhand histologischer Untersuchungen der Ovarien dieser Tiere stellte man Störungen der Follikulogenese bis zur anovulatorischen Follikelentwicklung mit fehlender Luteinisierung fest.
Nach Gonadektomie dieser Pseudohermaphroditen im Erwachsenenalter und Substitution mit Östradiolbenzoat in einmaligen Dosen von 1,66 µg, 3,32 µg oder 6,64 µg und 36 Stunden später mit o,2 mg Progesteron oder 2,5 mg Testosteronpropionat beobachtet man eine Intensivierung des männlichen Sexualverhaltens, während das weibliche Sexualverhalten - Lordosisreaktion - unterdrückt wurde (Phoenix et al. 1959, Goy et al. 1961).
Goy et al. (1964) fanden, daß der stimulierende Effekt der Testosteronbehandlung auf das männliche Sexualverhalten weiblicher Meerschweinchen am stärksten ist, wenn die Mütter dieser Tiere vom 3o. - 35. Tag der Gravidität mit Androgenen behandelt wurden.

Für die Prägung des späteren Sexualverhaltens, besonders die Unterdrückung des weiblichen Sexualverhaltens, sind geringere Androgendosen notwendig als für die Maskulinisierung des äußeren Genitals (Phoenix et al. 1959). Auch die Androgenempfindlichkeit des das Sexualverhalten auslösenden Nervengewebes ist in der Zeit der Geschlechtsreife dieser Tiere größer als die Androgenempfindlichkeit der Geschlechtsorgane (Goy et al. 1964). Um das männliche Sexualverhalten der Pseudohermaphroditen zu erklären, untersuchte man das Sexualverhalten nach Östrogengaben. Goy et al. (1967) stellten fest, daß nach der Geburt die "Östrogenempfindlichkeit" von 8 Stunden post partum kastrierten Weibchen stärker zunahm als bei männlichen Tieren oder den weiblichen Pseudohermaphroditen. Die Östrogenempfindlichkeit wurde durch Auslösen der Lordosisreaktion bestimmt. Die weiblichen Meerschweinchen, deren Mütter während der Gravidität Androgene appliziert bekamen, reagierten seltener mit Lordosisreaktion auf Östrogenapplikation als normale weibliche Tiere. Andererseits zeigten diese Tiere aber eine größere Androgenempfindlichkeit als normale Weibchen (Young 1963, 1965).

Erwachsene weibliche Pseudohermaphroditen zeigen also gegenüber normalen weiblichen Tieren eine ver-

minderte Östrogenempfindlichkeit und erhöhte Androgenempfindlichkeit bei der Auslösung des Sexualverhaltens. Aus den hier dargestellten Befunden geht hervor, daß beim Meerschweinchen die Differenzierung der für das Sexualverhalten verantwortlichen hypothalamischen Zentren nicht wie bei der Ratte postnatal erfolgt, sondern während der Fetalzeit zwischen dem 3o. und 35. Tag.

1.3.4. Affen

Auch bei Primaten üben Androgene Einfluß auf das Sexualverhalten aus. Behandlung gravider Rhesusaffen vom 46. - 9o. Tag der Gravidität mit 1o - 25 mg Testosteron/die führte bei den weiblichen Nachkommen zum Bild des Pseudohermaphroditismus femininus. Das Verhalten dieser Pseudohermaphroditen gegenüber unbehandelten Weibchen unterschied sich nicht von dem Sexualverhalten normaler Männchen (Young et al. 1964).

1.3.5. Hunde

Wie beim Meerschweinchen finden auch beim Hund alle androgenabhängigen Differenzierungsvorgänge pränatal statt. Die männlichen Nachkommen von graviden Hündinnen, die vom 23. Tag bim zum Ende der Gravidität mit 1o mg/kg Körpergewicht/die Cyproteronacetat behandelt wurden, hatten ein vollständig entwickeltes weibliches äußeres Genitale, einschließlich einer Vagina (Neumann et al. 1969, 197o, Steinbeck et al. 197o). Die feminisierten Hunde verhielten sich bisexuell, d.h. sie zeigten aktives und passives "mounting".

1.4. Andere Verhaltensweisen, die durch Hormone beeinflußt werden

Neben dem Sexualverhalten werden auch andere Verhaltensweisen, z.B. Kampftrieb, Mutterinstinkt, Defäkation und Lernfähigkeit, durch Hormone beeinflußt.

1.4.1. Kampftrieb

Werden isoliert gehaltene männliche Mäuse zusammengesetzt, beginnen sie sofort zu kämpfen (Beemann 1947). Bei unbehandelten weiblichen Mäusen ist solch ein

Verhalten nicht zu beobachten und läßt sich auch durch Behandlung mit Androgenen im Erwachsenenalter nicht induzieren. Dieser Kampftrieb erlischt nach Kastration, er kann aber durch Androgensubstitution reaktiviert werden.
Bei weiblichen Mäusen im geschlechtsreifen Alter, die postnatal mit Testosteron behandelt und später ovarektomiert wurden, konnte der Kampftrieb durch Testosteronbehandlung ausgelöst werden (Edwards 1968).

Männliche Ratten, die kurz nach der Geburt kastriert wurden, zeigten nach elektrischer Stimulierung ein Kampfverhalten, das dem intakter Weibchen entspricht (Ulrich und Azrin 1962). Dagegen hat postnatale Behandlung von weiblichen Ratten mit Androgenen reduzierten Kampftrieb, verglichen mit normalen Rattenweibchen, zur Folge.

Ratten zeigen auch ein schmerzinduziertes Aggressionsverhalten, das mit Hilfe von Elektroschocks hervorgerufen werden kann. Dieses Aggressionsverhalten richtet sich gegen andere Ratten, mit denen sich sich in einem Käfig befinden. Nach wiederholten Elektroschocks nimmt die Kampf- und Drohbereitschaft ab. Diese Art

des Aggressionsverhaltens ist bei Böcken ausgeprägter als bei Weibchen und ist von der Anwesenheit von Androgenen in bestimmten Entwicklungsphasen abhängig (Neumann und Steinbeck 1971).

1.4.2. Mutterinstinkt

Nach Behandlung gravider Meerschweinchen mit Testosteronpropionat beobachteten Campbell (1964) und Fuller et al. (197o) Veränderungen weiblicher Verhaltensweisen, z.B. beim Nestbau und bei der Aufzucht der Jungen. So trat Kannibalismus bei den mit Testosteronpropionat behandelten Weibchen gehäuft auf. Weibliche Kaninchen, die pränatal mit Androgenen behandelt wurden, zeigten später nach Gonadektomie und Substitution mit Östradiol und Progesteron kein Nestbauverhalten (Anderson 197o).
Pränatal mit Antiandrogenen behandelte Rattenböcke laktierten im Erwachsenenalter nach 21-tägiger Behandlung mit 3o mg Progesteron und 1o µg Östradiol. Die Laktation wurde durch Behandlung mit täglich 1 mg Hydrocortison und 3 mg ovinem Prolaktin ausgelöst. Diese Tiere zeigten ausgeprägten Mutterinstinkt, indem sie Junge, die das Nest verlassen hatten, dorthin

zurücktrugen (Neumann et al. 1966 a). Bei pränatal unbehandelten Böcken konnte dieses Verhalten durch entsprechende Hormonbehandlung nicht ausgelöst werden.

1.4.3. Defäkation und Lernfähigkeit

Männliche Ratten defäkieren öfter als Weibchen, während Weibchen bei ausreichend großer Bewegungsfreiheit aktiver in der Erforschung des Lebensraumes sind. Weibliche Ratten, die post partum mit Androgenen behandelt wurden, zeigen im Erwachsenenalter männliche Verhaltensweisen (Gray et al. 1965, Levine 1966).

Auch die spätere Lernfähigkeit von Ratten kann durch Pharmakaeinwirkung während bestimmter Lebensabschnitte beeinflußt werden. Ratten, die in den ersten 1o Lebenstagen mit Norepinephrin oder Chlorpromazin behandelt wurden, waren später aktiver als unbehandelte Kontrollen, machten aber in Lernsituationen mehr Fehler und benötigten zur Lösung von Testproblemen mehr Zeit (Young et al. 1964).

II. MATERIAL und METHODEN

2.1. Tiermaterial und Behandlung

5 Monate alte östrische Meerschweinchen wurden zum Decken mit Böcken zusammengebracht. Zur Beurteilung des Deckerfolges diente der Nachweis von Spermien im Vaginalsekret. Der Tag des erfolgreichen Deckaktes wurde als erster Tag der Gravidität festgesetzt. Die graviden Weibchen wurden dann vom 3o. - 45. Tag mit Cyproteronacetat in einer Dosierung von 5o mg/kg Körpergewicht/die behandelt. Cyproteronacetat war in einem Gemisch aus Benzylbenzoat und Rizinusöl im Verhältnis 1 : 1o gelöst. Die Substanz wurde intramuskulär in die hinteren Extremitäten der Tiere injiziert. Die Dosis wurde täglich neu nach den Körpergewichten der Tiere berechnet.
Eine Kontrollgruppe bekam entsprechend dem Körpergewicht das Lösungsmittel injiziert.

2.2. Einteilung der Gruppen

15 männliche Nachkommen der mit Cyproteronacetat behandelten Weibchen und 15 männliche Nachkommen der nur mit dem Lösungsmittel behandelten Tiere gelangten im Alter von 5 Monaten in den Versuch. Mit den Tieren wurden 5 verschiedene Tests durchgeführt:

Test A: Behandelte Böcke und unbehandelte Böcke wurden zusammengebracht. Beobachtet wurde, ob die behandelten Böcke männliches oder weibliches Sexualverhalten zeigen.

Test B: Behandelte Böcke wurden mit spontan östrischen Weibchen zusammengesetzt. Es wurde beobachtet, ob die Böcke männliches Sexualverhalten zeigen.

Test C: Behandelte Böcke wurden mit experimentell östrischen Weibchen zusammengebracht. Es wurde getestet, ob die Böcke männliches Sexualverhalten zeigen.
Die Weibchen wurden dazu ovarektomiert. 14 Tage nach Ovarektomie und 66 Stunden vor Testbeginn erhielten sie 3 µg Östradiolbenzoat und 36 Stunden danach 0,2 mg Progesteron.

Test D: 5 behandelte Böcke wurden nach Durchführung der Teste A - C kastriert. 4 Wochen nach der Kastration wurde eine Behandlung mit 5o µg Testosteronpropionat/1oo g Körpergewicht/die begonnen. Eine Woche nach Beginn der Substitution wurden die Böcke zu östrischen Weibchen gesetzt und beobachtet, ob die Böcke männliches Sexualverhalten zeigen.

Test E: Die Tiere der Gruppe D wurden 4 Wochen nach Abschluß der Testosteronpropionatsubstitution mit 3 µg Östradiolbenzoat und 36 Stunden nach Östradiolbenzoatgabe mit o,2 mg Progesteron behandelt. Anschließend an diese Behandlung wurde beobachtet, ob die so behandelten Tiere gegenüber Kontrollböcken weibliches Verhalten zeigen.

2.3. Verhaltensstudien

Die behandelten und unbehandelten Böcke wurden jeweils auf weibliches oder männliches Sexualverhalten getestet. Die Testdauer betrug 1o Minuten.

2.3.1. Weibliches Verhalten

Zur Beobachtung des weiblichen Sexualverhaltens wurde ein behandelter Bock zu einem unbehandelten Bock in den Käfig gesetzt. Das Auftreten und die Dauer der Lordosisreaktion bei den behandelten Böcken wurde beobachtet.

2.3.2. Männliches Verhalten

Testböcke wurden mit östrischen Weibchen in einen Käfig gesetzt. Auftreten und Dauer der 5 Verhaltensmuster "nibbling", "nuzzling", "mounting", Intromission und Ejakulation innerhalb des 10-Minuten-Tests wurden beobachtet.

2.3.2.1. Beurteilung des männlichen Sexualverhaltens

Die Stärke des männlichen Sexualverhaltens wurde mit Hilfe eines Punktsystems ermittelt, das von Young und Grunt (1951) und Valenstein, Riss und Young (1954) angegeben wurde. Die maximale Beobachtungsdauer während eines Tests betrug 10 Minuten. Die Test-

minuten wurden in 15 Sekundenperioden unterteilt. Bewertet wurde das höchste Verhaltensmuster, das pro 15 Sekundenperiode beobachtet wurde. Die Anzahl der 15 Sekundenperioden, in denen dieses höchste Verhaltensmuster auftrat wird durch die Dauer des Tests in Minuten dividiert. Dieser Quotient wird dann mit einem Faktor multipliziert, der die Wertigkeit des bestimmten Verhaltensmusters präsentiert:

Faktor 1 für "nibbling"
Faktor 2 für "nuzzling"
Faktor 3 für "mounting"
Faktor 4 für Intromission
Faktor 5 für Ejakulation

Die Summe der Produkte der einzelnen 15 Sekundenperioden wurde dann als Gesamtergebnis des Tests gewertet.
Nach diesem Punktsystem erhält ein Tier, das während der ersten 15 Sekundenperiode ejakuliert die Punktzahl 2o, ein Tier das kein Sexualverhalten zeigt die Punktzahl o.

III. ERGEBNISSE

3.1. Test A

3.1.1. Kontrollböcke - behandelte Böcke

In dieser Gruppe wurde das Verhalten 15 pränatal behandelter Böcke gegenüber 15 unbehandelten Böcken beobachtet.
Zu jedem unbehandelten Bock wurde ein behandelter Bock gesetzt. Die normalen Böcke verfolgten sofort die Testböcke, die die "running activity" normaler Weibchen zeigten. Bei 80 % der Testböcke endete dieses Verhalten nach einigen Sekunden, bei den übrigen Tieren dauerte es ca. 2 - 3 Minuten. Alle unbehandelten Böcke begannen danach mit dem "nuzzling", bei dem die behandelten Böcke keine Abwehrreaktion zeigten (siehe Abb. 1 - 5). Das anschließende "mounting" mit pelvischen Stößen durch die Kontrollböcke wurde von den behandelten Böcken entweder geduldet (siehe Abb. 6 - 8), oder diese versuchten die Kontrollböcke durch Stöße mit den Hinterbeinen abzuwehren, wie es nichtöstrische Weibchen tun. Eine typische Lordosisreaktion konnte bei keinem der behandelten Böcke beobachtet werden.

3.1.2. Kontrollböcke

Wurden zwei unbehandelte Kontrollböcke zusammen in einen Käfig gesetzt, so zeigten diese Aggressionsverhalten mit Brummen, Tänzeln, Kieferklappern und Beißen. Diese Tests mußten spätestens nach 2 - 3 Minuten wegen der Verletzungsgefahr der Tiere abgebrochen werden. Kein Kontrollbock zeigte weibliches Sexualverhalten.

3.2. Test B

3.2.1. Behandelte Böcke - spontan östrische Weibchen (siehe Tabelle 1)

Jeweils einer der 15 behandelten Böcke wurde zu einem spontan östrischen Weibchen gesetzt. 11 der 15 Testböcke zeigten während des gesamten 1o minütigen Tests keines der typischen männlichen Verhaltensmuster. Nach dem Punktsystem erhielten diese 11 Böcke o Punkte. Bei 3 Tieren wurden männliche Verhaltensmuster wie "nibbling", "nuzzling" und "mounting" beobachtet. Nur einer der 15 Böcke zeigte alle männlichen Verhaltensmuster einschließlich Intromission und Ejakulation.

Unmittelbar nach erfolgter Ejakulation wurde dieser Bock gemäß der Versuchsanordnung des Tests A zu einem normalen Bock gesetzt. Der Testbock duldete ohne Abwehrreaktion das "mounting" des Kontrollbockes.

3.2.2. Kontrollböcke - spontan östrische Weibchen

(siehe dazu Tabelle 2)

Wurden Kontrollböcke zu spontan östrischen Weibchen gesetzt, so wurden die 5 männlichen Verhaltensmuster bei allen Kontrollböcken innerhalb der ersten 5 Testminuten beobachtet. Im Durchschnitt erreichten die Kontrollböcke 13,2 Punkte.

3.3. Test C

Test- und Kontrollböcke zeigten bei experimentell östrischen Weibchen kein anderes Sexualverhalten als bei spontan östrischen Weibchen. Die Ergebnisse des Tests C stimmen mit denen von Test B überein.

3.4. Test D (siehe dazu Tabelle 3 sowie Abb. 9, 1o, 11)

5 Kontrollböcke und 5 pränatal behandelte Böcke, die Kontrollböcken gegenüber weibliches Sexualverhalten

Tabelle 1

Verhaltensmuster	Tier-Nr.	Testminuten									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
"nibbling"	1	o,o	o,o	9o,o	8o,o	5o,o	3o,5	4o,o	5o,o	7o,o	6o,o
oder	2	o,o	o,o	8o,5	7o,o	45,5	35,o	35,o	6o,o	6o,o	7o,5
"sniffing"	3	o,o	o,o	9o,5	65,o	5o,o	2o,o	3o,o	65,5	7o,o	65,o
	4	o,o	2o,o	25,o	2o,o	o,o	-	-	-	-	-
	1o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"nuzzling"	1	o,o	o,o	1o,o	2o,o	3o,o	2o,5	5o,o	4o,o	1o,o	2o,o
	2	o,o	o,o	19,5	3o,o	34,5	35,o	35,o	3o,o	2o,o	15,5
	3	o,o	o,o	9,5	35,o	3o,o	5o,o	3o,o	25,o	2o,5	25,o
	4	2o,o	3o,5	3o,o	25,o	o,o	-	-	-	-	-
	1o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"mounting"	1	o,o	o,o	o,o	o,o	2o,o	49,o	1o,o	1o,o	2o,o	2o,o
	2	o,o	o,o	o,o	o,o	2o,o	3o,o	3o,o	1o,o	2o,o	14,o
	3	o,o	o,o	o,o	o,o	2o,o	3o,o	4o,o	o,5	9,5	1o,o
	4	4o,5	2o,5	2o,o	15,o	o,o	-	-	-	-	-
	1o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Intromission	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	2o,5	2o,o	2o,o	2o,o	o,o	-	-	-	-	-
	1o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 1

Verhaltensweisen	Tier-Nr.	Testminuten									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
Ejakulation	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	o,o	o,o	o,o	o,o	1oo	-	-	-	-	-
	1o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Sexualverhalten von pränatal mit Cyproteronacetat behandelten Böcken gegenüber spontan östrischen Weibchen.
Prozentsatz des Auftretens der einzelnen Verhaltensmuster männlichen Sexualverhaltens in 3o 1o-Minuten-Tests. Gewertet wurde nur das höchste Verhaltensmuster, das in der jeweiligen Testminute beobachtet wurde.
Die Tiere 1 - 3 zeigten männliches Sexualverhalten, ohne daß bei diesen die höheren Verhaltensmuster, Intromission und Ejakulation, beobachtet werden konnten.
Tier 4 zeigte alle männlichen Verhaltensmuster, es ejakulierte jeweils in der 5. Minute.
Die Tiere 1o - 12 zeigten während der 1o Minuten dauernden Tests kein männliches Sexualverhalten. Diese 3 Tiere gehören zu den 11 Tieren, bei denen kein männliches Sexualverhalten beobachtet wurde.

Tabelle 2

Verhaltensmuster	Tier-Nr.	Testminuten									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
"nibbling" oder "sniffing"	16	1o,o	2o,o	25,o	4o,o	-	-	-	-	-	-
	17	12,o	25,o	2o,o	35,o	-	-	-	-	-	-
	18	14,5	2o,o	28,o	3o,o	-	-	-	-	-	-
	19	1o,o	28,o	3o,o	22,o	-	-	-	-	-	-
	2o	15,o	3o,o	4o,o	4o,o	5o,5	5o,o	-	-	-	-
"nuzzling"	16	2o,5	33,o	3o,o	2o,o	-	-	-	-	-	-
	17	2o,o	2o,o	25,o	15,o	-	-	-	-	-	-
	18	18,5	2o,o	22,o	3o,o	-	-	-	-	-	-
	19	2o,5	22,o	2o,o	22,o	-	-	-	-	-	-
	2o	45,o	4o,o	3o,o	3o,o	2o,o	3o,o	-	-	-	-
"mounting"	16	5o,5	25,o	2o,o	2o,o	-	-	-	-	-	-
	17	45,o	35,o	25,o	25,o	-	-	-	-	-	-
	18	4o,o	35,o	25,o	2o,o	-	-	-	-	-	-
	19	5o,o	25,o	25,o	26,o	-	-	-	-	-	-
	2o	3o,o	15,o	2o,o	2o,o	1o,5	1o,o	-	-	-	-
Intromission	16	19,o	22,o	25,o	2o,o	-	-	-	-	-	-
	17	23,o	2o,o	3o,o	25,o	-	-	-	-	-	-
	18	27,o	25,o	25,o	2o,o	-	-	-	-	-	-
	19	19,5	25,o	25,o	3o,o	-	-	-	-	-	-
	2o	1o,o	15,o	1o,o	1o,o	19,o	1o,o	-	-	-	-
Ejakulation	16	o,o	o,o	o,o	o,o	1oo	-	-	-	-	-
	17	o,o	o,o	o,o	o,o	1oo	-	-	-	-	-
	18	o,o	o,o	o,o	o,o	1oo	-	-	-	-	-
	19	o,o	o,o	o,o	o,o	1oo	-	-	-	-	-
	2o	o,o	o,o	o,o	o,o	o,o	o,o	1oo	-	-	-

Legende zu Tabelle 2

Sexualverhalten unbehandelter Böcke gegenüber spontan östrischen Weibchen. Prozentsatz des Auftretens der einzelnen Verhaltensmuster männlichen Sexualverhaltens in 3o 1o-Minuten-Tests.
Gewertet wurde nur das höchste Verhaltensmuster, das in der jeweiligen Testminute beobachtet wurde.

und bei östrischen Weibchen kein männliches Sexualverhalten gezeigt hatten, wurden kastriert. 4 Wochen nach Kastration wurden die Tiere mit 5o µg Testosteronpropionat/1oo g Körpergewicht/die behandelt. Nach achttägiger Behandlung konnte bei allen Böcken typisches männliches Sexualverhalten mit allen Verhaltensmuster gegenüber östrischen Weibchen beobachtet werden.

Die pränatal unbehandelten Böcke erreichten im Durchschnitt 8,2 Punkte, während die pränatal mit Cyproteronacetat behandelten Böcke 5,o Punkte erzielten. Bei den pränatal behandelten Böcken wurden geringere Sprungfrequenz, aber häufiger und länger andauerndes Auftreten der geringer bewerteten Verhaltensmuster "nibbling" und "nuzzling" beobachtet.

Wurden die nach Kastration mit Testosteronpropionat behandelten Testböcke zu intakten Kontrollböcken gesetzt, so zeigten die Böcke untereinander typisches Aggressionsverhalten, wie es unter 3.1.2. beschrieben wurde.

Tabelle 3

	Tier-Nr.	Sexualtrieb											
		präoperative Periode (Wochen)				Kastrationsperiode ohne Therapie (Wochen)				Substitutionsperiode mit Testosteronpropionat (Wochen)			
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	1o.	11.	12.
behandelte Böcke	1o	o	o	o	o	o	o	o	o	1,7	2,5	2,o	4,6
	11	o	o	o	o	o	o	o	o	4,2	6,o	6,5	8,2
	12	o	o	o	o	o	o	o	o	5,4	6,8	5,o	8,9
	13	o	o	o	o	o	o	o	o	3,5	4,5	6,5	7,2
	14	o	o	o	o	o	o	o	o	2,o	3,5	2,8	8,5
unbehandelte Böcke	16	1o,2	8,7	11,8	12,7	6,8	7,9	5,o	1,o	5,8	6,9	11,o	9,4
	17	8,7	1o,2	13,5	8,5	3,2	4,5	2,4	1,8	4,2	6,7	7,9	1o,2
	18	9,5	8,5	1o,8	11,2	5,7	6,8	2,4	1,5	6,7	8,4	1o,8	12,2
	19	1o,5	11,2	1o,8	12,3	4,4	3,8	2,1	1,3	5,3	7,2	1o,7	8,3
	2o	1o,o	12,2	13,3	13,5	5,8	7,4	4,2	1,3	4,5	8,3	7,2	11,3

Kastration

Einfluß von Kastration und anschließender Behandlung mit 5o µg Testosteronpropionat/1oo g Körpergewicht/die auf das männliche Sexualverhalten von pränatal mit Cyproteronacetat behandelten und pränatal unbehandelten Meerschweinchenböcken.
Bestimmung des Sexualverhaltens mit Hilfe des von Young und Grunt (1951) angegebenen Punktsystems (siehe Material und Methoden).

Abb. 1 und 2

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen das "nibbling" eines Kontrollbockes, das von den pränatal mit Cyproteronacetat behandelten Böcken geduldet wird.

Abb. 1

Abb. 2

Abb. 3, 4 und 5

Die Abbildungen zeigen das "nuzzling" eines Kontrollbockes bei einem pränatal mit Cyproteronacetat behandelten Bock.

Abb. 3

Abb. 4

Abb. 5

Abb. 9

Einfluß von Kastration und 4 Wochen nach Kastration einsetzender Behandlung mit 50 µg Testosteronpropionat/ 100 g KG/die auf das männliche Sexualverhalten von pränatal mit Cyproteronacetat behandelten Meerschweinchen, die oestrischen Weibchen gegenüber kein männliches Sexualverhalten gezeigt hatten.

Abb. 9

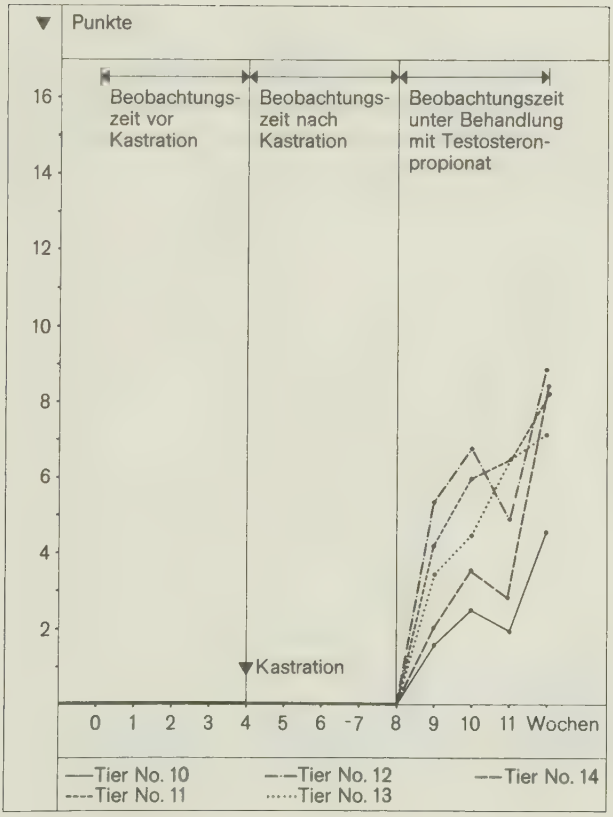

Punkte
Beobachtungs-
zeit vor
Kastration
Beobachtungs-
zeit nach
Kastration
Beobachtungszeit
unter Behandlung
mit Testosteron-
propionat
16
14
12
10
8
6
4
2
Kastration
0 1 2 3 4 5 6 -7 8 9 10 11 Wochen
Tier No. 10
Tier No. 11
Tier No. 12
Tier No. 13
Tier No. 14

Abb. 10

Einfluß von Kastration und 4 Wochen nach Kastration einsetzender Behandlung mit 50 µg Testosteronpropionat/ 100 g KG/die auf das Sexualverhalten von pränatal unbehandelten Meerschweinchenböcken.

Abb. 10

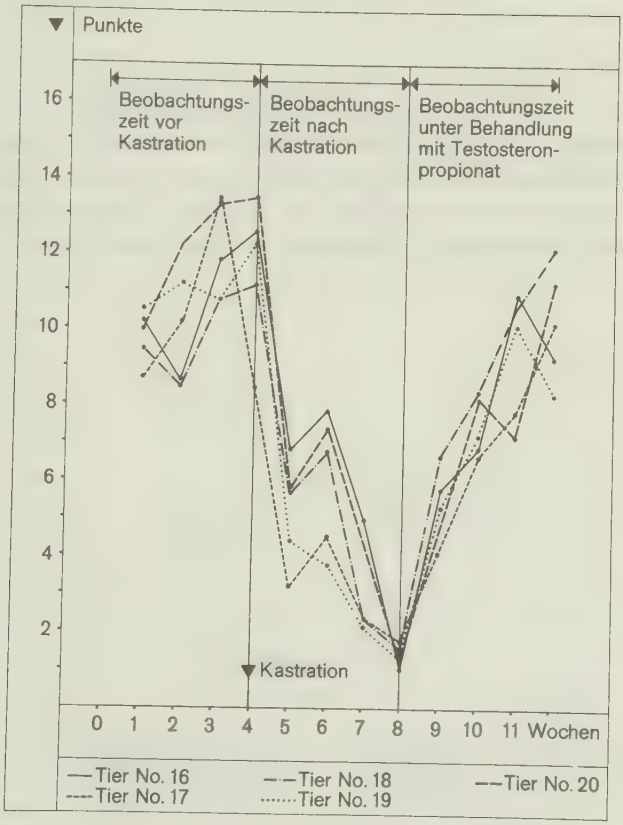
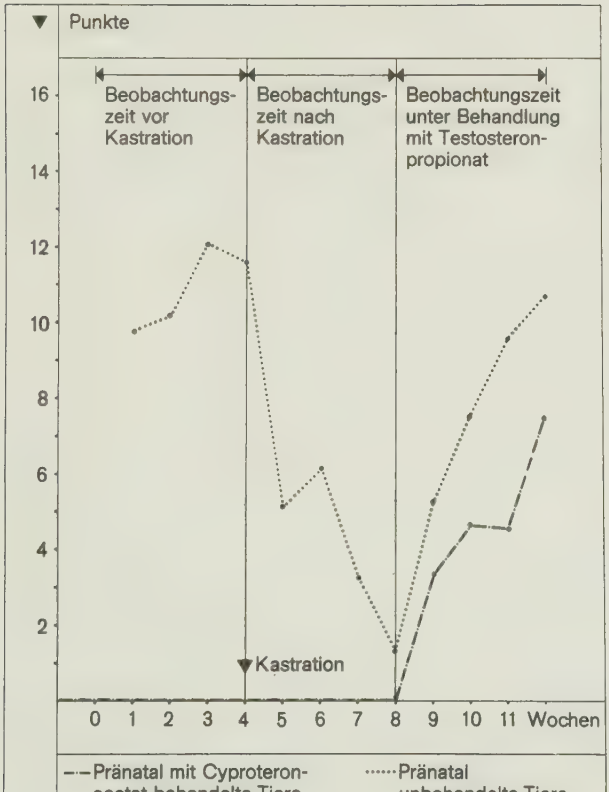

Punkte
16
14
12
10
8
6
4
2
Beobachtungs-
zeit vor
Kastration
Beobachtungs-
zeit nach
Kastration
Beobachtungszeit
unter Behandlung
mit Testosteron-
propionat
Kastration
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 Wochen
—Tier No. 16
----Tier No. 17
—·—Tier No. 18
·····Tier No. 19
——Tier No. 20

Abb. 11

Einfluß von Kastration und 4 Wochen nach Kastration einsetzender Behandlung mit 50 µg Testosteronpropionat/ 100 g KG/die auf das Sexualverhalten von pränatal mit Cyproteronacetat behandelten und pränatal unbehandelten Meerschweinchenböcken (Mittelwerte aus Tabelle 3).

Abb. 11


Punkte
16
14
12
10
8
6
4
2
Beobachtungs-
zeit vor
Kastration
Beobachtungs-
zeit nach
Kastration
Beobachtungszeit
unter Behandlung
mit Testosteron-
propionat
Kastration
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 Wochen
Pränatal mit Cyproteron-
acetat behandelte Tiere
Pränatal
unbehandelte Tiere

3.5. Test E

(siehe dazu Tabelle 4, 5 und 6)

Die Tiere, die dem Test D unterzogen worden waren, erhielten 4 Wochen nach Abschluß der Behandlung mit Testosteronpropionat 3 µg Östradiolbenzoat und 36 Stunden nach Östradiolbenzoatgabe o,2 mg Progesteron appliziert. Die mit Östradiolbenzoat und Progesteron behandelten Böcke zeigten gegenüber unbehandelten Böcken weibliches Sexualverhalten.

Im Vergleich zu kastrierten Weibchen, die der gleichen Behandlung mit Östradiolbenzoat und Progesteron ausgesetzt waren, bestanden hinsichtlich des Auftretens des Östrus keine signifikanten Unterschiede. Beide Gruppen der behandelten Männchen unterschieden sich ebenfalls nicht. In den einzelnen Tiergruppen bestanden deutliche individuelle Unterschiede.

Die Dauer des Östrus war bei den als Kontrollgruppe dienenden Weibchen signifikant länger als bei beiden Gruppen der Männchen. Auch dauerte bei den pränatal mit Cyproteronacetat behandelten Böcken der Östrus länger als bei den pränatal unbehandelten Böcken, doch waren die Unterschiede nicht signifikant. Auch hier bestanden große individuelle Unterschiede.

Hinsichtlich der Dauer der Lordosisreaktion gab es zwischen allen untersuchten Tiergruppen signifikante Unterschiede. Die Lordosisreaktion dauerte am längsten bei den kastrierten und mit Östradiolbenzoat und Progesteron substituierten Weibchen, danach folgte die Gruppe der pränatal mit Cyproteronacetat behandelten Böcke. Die kürzesten Lordosisreaktionen wurden bei den pränatal unbehandelten Böcken gemessen. Auch hinsichtlich der Dauer der Lordosisreaktion bestanden signifikante individuelle Unterschiede.

Tabelle 4

Tiergruppe	Tier-Nr.	Auftreten d. Östrus nach Progesterongabe in Std.	Dauer d. Östrus in Std.	Dauer d. Lordosisreaktion in Sek.
Kastrierte Weibchen nach Behandlung mit Östradiolbenzoat und Progesteron	1	5.o 6.o 4.o	9.o 7.o 6.o	12.o 11.o 12.o
	2	3.o 3.o 2.5	7.5 6.5 6.o	13.o 1o.o 11.o
	3	3.5 4.o 5.5	6.o 7.o 8.o	1o.o 1o.o 9.o
	4	4.o 3.5 4.o	7.o 5.5 5.o	11.o 12.o 11.o
	5	5.5 6.o 6.5	1o.o 11.o 1o.o	8.o 9.o 11.o
	6	2.5 3.o 3.o	5.o 7.o 9.o	1o.o 12.o 11.o
pränatal mit Cyproteronacetat behandelte Böcke nach Behandlung mit Östradiolbenzoat und Progesteron	1o	3.5 4.o 5.5	6.o 6.5 5.5	7.o 7.5 8.o
	11	4.o 4.o 3.5	7.o 6.5 7.o	8.o 7.5 7.5
	12	3.5 4.o 5.5	6.o 5.5 6.5	5.5 6.5 6.o
	13	6.5 5.o 5.5	4.5 4.o 4.5	7.5 6.5 7.o
	14	4.5 5.o 5.o	5.o 5.5 5.o	6.o 5.5 6.5

Tabelle 4 - 2 -

Tiergruppe	Tier-Nr.	Auftreten d.Östrus nach Progesterongabe in Std.	Dauer d. Östrus in Std.	Dauer d.Lordosisreaktion in Sek.
pränatal unbehandelte Böcke nach Behandlung mit Östradiolbenzoat und Progesteron	16	6.5 5.o 5.5	4.o 4.5 4.5	4.5 5.o 5.o
	17	3.5 4.o 5.5	5.5 5.o 5.o	6.5 5.5 5.o
	18	4.5 5.o 5.o	6.o 6.5 6.o	3.5 4.o 4.o
	19	4.o 4.o 3.5	5.5 4.5 4.o	5.5 3.5 4.o
	2o	5.5 3.5 4.o	4.5 4.o 4.5	5.5 3.5 4.o

Einfluß einer Behandlung mit 3 µg Östradiolbenzoat und 36 Std. später o,2 mg Progesteron auf das Sexualverhalten und die Auslösung eines Östrus, bei kastrierten weiblichen Meerschweinchen, pränatal mit Cyproteronacetat behandelten kastrierten Böcken und pränatal unbehandelten kastrierten Böcken.

Tabelle 5 Mittelwerte aus Tabelle 4

Tiergruppe	Anzahl der Tiere	Auftreten d.Östrus nach Progesterongabe (Std.)	Dauer d. Östrus (Std.)	mittlere Dauer d. Lordosis (Sek.)
kastrierte Weibchen nach Behandlung mit Östradiolbenzoat und Progesteron	6	4,1	7,4	1o.7
pränatal behandelte kastrierte Böcke nach Behandlung mit Östradiolbenzoat und Progesteron	5	4,6	5,7	6,8
pränatal unbehandelte kastrierte Böcke	5	4,6	4,9	4,6

Tabelle 6 Ergebnisse der Signifikanzberechnungen (aus den hierarchischen Varianzanalysen)

	Verglichene Gruppen	Signifikanzen
Auftreten des Östrus nach Behandlung mit Progesteron und Östrogen	Gruppe 1/Gruppe 2 + 3	-
	Gruppe 2/Gruppe 3	-
	zwischen den einzelnen Tieren	++
Dauer des Östrus nach Behandlung mit Progesteron und Östrogen	Gruppe 1/Gruppe 2 + 3	++
	Gruppe 2/Gruppe 3	-
	zwischen den einzelnen Tieren	++
Dauer der Lordosisreaktion nach Behandlung	Gruppe 1/Gruppe 2 + 3	++
	Gruppe 2/Gruppe 3	++
	zwischen den einzelnen Tieren	++

Gruppe 1= kastrierte Weibchen mit Östradiolbenzoat und Progesteron behandelt.

Gruppe 2= pränatal mit Cyproteronacetat behandelte männliche Ratten, kastriert und mit Östradiolbenzoat und Progesteron behandelt.

Gruppe 3= pränatal unbehandelte kastrierte männliche Ratten, unter Behandlung mit Östradiolbenzoat und Progesteron.

Signifikanzschlüssel:

- = $p > 0{,}05$ = nicht signifikant

\+ = $p < 0{,}05$ = signifikant

++ = $p < 0{,}01$ = noch signifikant

Die statistische Auswertung wurde von Herrn Dr. Wiemann, Abteilung Biometrie und Statistik der Schering AG, durchgeführt.

IV. DISKUSSION

Nach Behandlung gravider Meerschweinchen vom 3o. - 45. Tag der Gravidität mit dem Antiandrogen Cyproteronacetat konnte bei 73 % der männlichen Nachkommen kein männliches Sexualverhalten mehr beobachtet werden. Dagegen zeigten diese Tiere gegenüber normalen Böcken häufiger weibliches Sexualverhalten. Diese Befunde stimmen mit Ergebnissen aus der Literatur überein, die an anderen Spezies erhoben wurden (Neumann und Elger 1966 b, Neumann et al. 1967 a, 1969, 1971).

Ursache für das beobachtete Sexualverhalten der feminisierten Böcke dürfte die Hemmung der endogenen Androgene durch Cyproteronacetat in bestimmten Differenzierungsphasen der hypothalamischen Zentren sein, die das spätere Sexualverhalten beeinflussen.

In den Arbeiten von Dantchakoff (1938) und Raynaud (1938) wird angenommen, daß Androgene Einfluß auf in der Fetalzeit ablaufende Differenzierungsvorgänge hypothalamischer Zentren haben. Diese Hypothese wurde durch Befunde von Goy et al. (1961) gestützt, der gravide Meerschweinchen vom 3o. - 65. Tag der Gravidität mit Testosteronpropionat behandelte. Die weiblichen Nachkommen dieser Tiere waren Pseudohermaphroditen, die nach Kastration männliches Sexualver-

halten zeigten, während das weibliche Sexualverhalten deutlich vermindert war.

Postnatal haben Sexualhormone keinen Einfluß mehr auf das spätere Sexualverhalten von Meerschweinchen. So wurde bei weiblichen und männlichen Meerschweinchen nach postnatal durchgeführter Gonadektomie und späterer Substitution der entsprechenden Sexualhormone normales Sexualverhalten beobachtet (Wilson und Young 1941, Beach 1945; Beach und Holz-Tucker 1949; Riss et al. 1955).

Die in dieser Arbeit untersuchten feminisierten Böcke, die pränatal mit Cyproteronacetat behandelt wurden, zeigten nach Behandlung mit Östradiolbenzoat und Progesteron signifikant längere Lordosisreaktionen als die pränatal unbehandelten Böcke, die nach Kastration ebenfalls Östradiolbenzoat und Progesteron erhielten. Diese Befunde deuten daraufhin, daß beim Fehlen von Androgenen in der foetalen Differenzierungsperiode die Empfindlichkeit der hypothalamischen Zentren, die für die Auslösung der Lordosisreaktionen im Erwachsenenalter verantwortlich sind, für Östrogene größer ist als bei Tieren, die während der Differenzierungsphase der Wirkung von Androgenen ausgesetzt waren.

Die hier dargestellten Zusammenhänge stimmen mit anderen Ergebnissen der Literatur überein.
So beobachtete Boling et al. (1939), daß direkt nach der Geburt bei weiblichen und männlichen Meerschweinchen Lordosisreaktion manuell ausgelöst werden kann. Diese postpartal auszulösende Lordosisreaktion ist unabhängig davon, ob die Muttertiere während der Gravidität mit Androgenen behandelt wurden (Goy et al. 1967), d.h. pränatal applizierte Androgene beeinflussen das Reflexverhalten nicht direkt, vielmehr scheint die Östrogenempfindlichkeit dieser neuralen Gewebe durch die Androgene vermindert zu sein. Für diese Interpretation spricht, daß bei pränatal mit Cyproteronacetat behandelten Böcken keine spontane Lordosisreaktion beobachtet werden konnte, Lordosisreaktionen zeigten diese Böcke erst nach Behandlung mit Östradiolbenzoat und Progesteron.
Die Östrogenempfindlichkeit selbst setzt erst zwischen dem 21. und 9o. Lebenstag ein (Wilson und Young 1941). Die Entwicklung der Östrogenempfindlichkeit bei den Weibchen ist unabhängig von der Anwesenheit intakter Ovarien. Auch die Unempfindlichkeit gegenüber Östrogenen bei weiblichen Pseudohermaphroditen und Böcken wird später nicht mehr durch die Anwesenheit intakter Gonaden beeinflußt. Das spätere Ansprechen dieser neuralen Strukturen auf Östrogene wird also in der fetalen

Differenzierungsphase bereits determiniert, obwohl die Östrogenempfindlichkeit selbst erst postnatal nachzuweisen ist.

Sind während dieser Differenzierungsphase endogene oder exogene Androgene wirksam, so sind die neuralen Strukturen zur Auslösung der Lordosisreaktion später für Östrogene mehr oder weniger unempfindlich. Dieser Fall trifft für normale Böcke und pränatal mit Androgenen behandelte Weibchen zu.

Können aber Androgene während der Differenzierungsphase nicht wirksam werden, weil sie wie bei normalen Weibchen nicht gebildet werden oder bei pränatal mit Androgen behandelten Böcken in ihrer Wirkung gehemmt werden, so sind die hypothalamischen Zentren für Östrogene empfindlich. Das bedeutet, daß in jedem Falle beim Fehlen der Androgene die Differenzierung der Zentren, die das Sexualverhalten beeinflussen, dahingehend verläuft, daß die neuralen Strukturen später für Östrogene empfindlich sind, also zum weiblichen Funktionstyp tendieren.

Ähnliches gilt für die Empfindlichkeit der neuralen Strukturen für Androgene. So zeigten pränatal mit Androgenen behandelte Böcke nach postnatal erneuter Androgenbehandlung beschleunigtes Auftreten männlichen

Sexualverhaltens, verglichen mit pränatal unbehandelten Böcken. Pränatal mit Androgenen behandelte Weibchen zeigten im Erwachsenenalter nach erneuter Behandlung mit Testosteron ausgeprägtes männliches Sexualverhalten (Dantchakoff 1937, 1938 a, b, c).

Die eigenen Befunde ergaben, daß männliche Tiere, die pränatal mit Antiandrogenen behandelt wurden, nach Kastration und Applikation von Testosteronpropionat geringeres männliches Sexualverhalten zeigten, als pränatal unbehandelte Böcke, die ebenfalls kastriert und mit Testosteronpropionat behandelt wurden.
Die Hemmung der endogenen Androgene durch Cyproteronacetat während der Differenzierung hypothalamischer Zentren hat also eine relative Androgenunempfindlichkeit und eine Östrogenempfindlichkeit dieser neuralen Strukturen zur Folge, die im Erwachsenenalter das Sexualverhalten beeinflussen.

Abschließend seien hier noch die Befunde von Goldfoot et al. (1971) dargestellt, die während der Fertigstellung dieser Arbeit publiziert wurden und von den eigenen Ergebnissen teilweise abweichen.

Goldfoot et al. behandelten gravide Meerschweinchen vom 28. - 58. Tag der Gravidität mit 2o mg Cyproteronacetat/die s.c. oder vom 28. - 38. Tag mit 4o mg Cyproteronacetat/die s.c. und vom 39. - 58. Tag mit 2o mg Cyproteronacetat/die. Die männlichen Nachkommen dieser Tiere zeigten bis auf verminderte Intromission- und Ejakulationsfrequenz, normales männliches Sexualverhalten. Nach Kastration wurde bei diesen Tieren seltener "mounting" beobachtet als bei pränatal unbehandelten kastrierten Böcken. Nach Behandlung der kastrierten Tiere mit ' mg Testosteronpropionat/die zeigten die pränatal mit Cyproteronacetat behandelten Tiere gegenüber den pränatal unbehandelten Tieren eine deutlich verminderte Androgenempfindlichkeit. Die Sprungzahl der pränatal unbehandelten Tiere war signifikant höher als bei den pränatal behandelten Tieren. Auch wurde nie Intromission oder Ejakulation bei den mit Cyproteronacetat behandelten Tieren beobachtet. Goldfoot et al. beobachteten aber im Gegensatz zu den eigenen Befunden nie weibliches Sexualverhalten und konnten dieses auch durch hohe Östrogen- und Gestagendosen nicht auslösen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Meerschweinchen wurden vom 3o. - 45. Tag der Gravidität mit dem Antiandrogen Cyproteronacetat in einer Dosierung von 5o mg/kg Körpergewicht/die behandelt. Die männlichen Nachkommen wurden aufgezogen. Im Erwachsenenalter wurde das Sexualverhalten dieser feminisierten Böcke getestet.

Die pränatal mit Cyproteronacetat behandelten männlichen Meerschweinchen zeigten unbehandelten Böcken gegenüber weibliches nicht-östrisches Sexualverhalten. Lordosisreaktionen konnten nicht beobachtet werden. 73 % der feminisierten Böcke verhielten sich östrischen Weibchen gegenüber völlig asexuell. 4 der untersuchten Böcke zeigten männliches Sexualverhalten, Ejakulation konnte aber nur bei einem Bock beobachtet werden.

Nach Kastration und 8-tägiger Behandlung mit 5o µg Testosteronpropionat/die zeigten die pränatal mit Cyproteronacetat behandelten Böcke männliches Sexualverhalten. Im Vergleich zu pränatal unbehandelten Böcken, die auch kastriert und mit Testosteronpropionat behandelt wurden, war die Libido reduziert.

Nach Behandlung der pränatal mit Cyproteronacetat behandelten kastrierten Böcke mit 3 µg Östradiolben-

zoat und o,2 mg Progesteron, zeigten diese weiblichen Sexualverhalten, das signifikant stärker war als bei pränatal unbehandelten Böcken, die ebenfalls kastriert und mit Östradiolbenzoat und Progesteron behandelt wurden.

Die in dieser Arbeit dargestellten Befunde bestätigen die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse, daß die beim Meerschweinchen während des 3o. - 35. Tages der Fetalzeit erfolgende Differenzierung der für das Sexualverhalten verantwortlichen hypothalamischen Zentren durch Androgene beeinflußt wird.

Ebenfalls konnte gezeigt werden, daß die Androgene während der Differenzierungsphase der hypothalamischen Zentren weniger die neuralen Mechanismen selbst beeinflussen, sondern die Östrogenempfindlichkeit dieser neuralen Strukturen, die sich erst postnatal manifestiert, vermindert und die Androgenempfindlichkeit erhöht. Dieser inhibierende Effekt auf die spätere Östrogenempfindlichkeit wird durch Behandlung mit Cyproteronacetat während der Differenzierungsphase weitgehend aufgehoben.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

Allen, E., and Doisy, E.A.: An ovarian hormone: preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals.
J. Amer. med. Ass. 81, 819-821 (1923)

Anderson, O.C.: Experimental factors which influence the development of sexual, maternal and social behaviors in the rabbit.
Dissertation Abstr.Intern. 3o, 5247-B-48-B (197o)

Antliff, H.R., and Young, W.C.: Behavioral and tissue responses of male guinea pigs to estrogens and the problem of hormone specificity.
Endocrinology 59, 74-82 (1956)

Astwood, E.B., and Dempsey, E.W.: The induction of estrous behavior in hypophysectomized rats. Abstract.
Amer. J. Physiol. 133, 198 (1941)

Avery, G.T.: Notes on reproduction in guinea pigs.
J.comp.Psychol. 5, 373-396 (1925)

Ball, J: Sex activity of castrated male rats increased by estron administration
J.comp.Psychol. 24, 135-144 (1937)

Ball, J.: Male and female mating behavior in prepubertally castrated male rats receiving estrogens.
J.comp.Psychol. 28, 273-283 (1939)

Ball, J.: The effect of testosterone on the sex behavior of female rats.
J.comp.Psychol. 29, 151-165 (194o)

Bell, J.: Mating behavior induced in hypophysectomized female rats by injected estrogen.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 46, 669 (1941)

Barraclough, C.A.: Production of anovulatory, sterile rats by single injections of testosteron propionate.
Endocrinology 68, 62-67 (1961)

Barraclough, C.A., and Gorski, R.: Studies on mating behaviour in the androgen-sterilized female rat in relation to the hypothalamic regulation of sexual behaviour.
J. Endocr. 25, 175-182 (1962)

Barraclough, C.A., and Leathem, J.H.: Infertility induced in mice by a single injection of testosterone propionate.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 85, 673-674 (1954)

Beach, F.A.: Female mating behavior shown by male rats after administration of testosterone propionate.
Endocrinology 29, 409-412 (1941)

Beach, F.A.: Importance of progesterone to induction of sexual receptivity in spayed female rats.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 51, 369-371 (1942 a)

Beach, F.A.: Male and female mating behavior in prepuberally castrated female rats treated with androgens.
Endocrinology 31, 673-678 (1942 b)

Beach, F.A.: Copulatory behavior in prepuberally castrated male rats and its modification by estrogen administration.
Endocrinology 31, 679-683 (1942 c)

Beach, F.A.: Relative effects of androgen upon the mating behavior of male rats subjected to forebrain injury of castration.
J.exp.Zool. 97, 249-295 (1944)

Beach, F.A.: Hormonal induction of mating responses in a rat with congenital absence of gonadal tissue.
Anat. Rec. 92, 289-292 (1945)

Beach, F.A.: Sex and species differences in the behavioural effects of gonadal hormones.
Ciba Found.Coll.Endocr. 3, 3-17 (1952)

Beach, F.A., and Holz-Tucker, A.M.: Effects of different concentrations of androgen upon sexual behavior in castrated male rats.
J.comp.Physiol.Psychol. 42, 433-453 (1949)

Beemann, E.A.: The effect of male hormon on aggressive behavior in mice.
Physiol.Zool. 2o, 373-4o5 (1947)

Boling, J.L., Blandau, R.J., Wilson, J.G., and Young, W.C.: Post-parturitional heat responses of newborn and adult guinea pigs. Data on parturition.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 42, 128-132 (1939)

Boling, J.L., Young, W.C., and Dempsey, E.W.: Miscellaneous experiments on the estrogen-progesterone induction of heat in the spayed guinea pig.
Endocrinology 23, 182-187 (1938)

Bruner, J.A., and Witschi, E.: Testosterone induced modifications of sex development in female hamsters.
Amer.J.Anat. 79, 293-32o (1946)

Campbell, H.J.: Androgen-induced reversal of parental behavior in the female rabbit.
Nature (Lond.) 2o4, 8o9-81o (1964)

Campbell, H.J.: The effect of neonatal hormone treatment on reproduction in the rabbit.
J.Physiol. (Lond.) 176, 29-3o (1965)

Dantchakoff, V.: Sur l'obtention experimentale des freemartins chez le cobaye et sur la nature du facteur conditionnant leur histogenese sexuelle.
C.R.Acad.Sci. (Paris) 2o4, 195-197 (1937)

Dantchakoff, V.: Role des hormones dans la manifestation des instincts sexuels.
C.R.Acad.Sci. (Paris) 2o6, 945-947 (1938 a)

Dantchakoff, V.: Sur les effects de l'hormone male dans une jeune cobaye femelle traite depuis un stade embryonnaire (inversions sexuelles).
C.R.Soc.Biol. (Paris) 127, 1255-1258 (1938 b)

Dantchakoff, V.: Sur les effects de l'hormone male dans un jeune cobaye male traite depuis un stade embryonnaire (production d'hypermales).
C.R.Soc.Biol. (Paris) 127, 1259-1262 (1938 c)

Dantchakoff, V.: Actions de la testosterone sur les energies globales de l'organisme.
C.R.Soc.Biol. (Paris) 141, 114-116 (1947)

De Fremery, P.. und Tausk, M.: Geschlechtliche Aktivität kastrierter männlicher Kaninchen nach Behandlung mit Testosteronpropionat.
Acta brev.neerl.Physiol. 7, 164-165 (1937)

Dempsey, E.W., Hertz, R., and Young, W.C.: The experimental induction of oestrus (sexual receptivity) in the normal and ovariectomized guinea pig.
Amer.J.Physiol. 116, 21o-2o9 (1936)

Dempsey, E.W., Myers, H.I., Young, W.C., and Jennison, D.B.: Absence of light and the reproductive cycle in the guinea pig.
Amer.J.Physiol. 1o9, 3o7-311 (1934)

Diamond, M.: Progestagen inhibition of normal sexual behavior in the male guinea pig.
Nature (Lond.) 209, 1322-1324 (1966)

Dörner, G.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage einer hormonellen Pathogenese der Homosexualität.
Acta biol.med.germ. 19, 569-584 (1967)

Dörner, G.: Hormonal induction and prevention of female homosexuality.
J.Endocr. 42, 163-164 (1968)

Dörner, G., Döcke, F., and Moustafa, S.: Differential localization of a male and a female hypothalamic mating centre.
J.Reprod.Fertil. 17, 583-586 (1968)

Draper, R.L.: The prenatal growth of the guinea pig.
Anat.Rec. 18, 369-392 (1920)

Eaton, G.: Effect of a single prepubertal injection of testosterone propionate on adult bisexual behavior of male hamsters castrated at birth.
Endocrinology 87, 934-940 (1970)

Edwards, D.A.: Mice: Fighting by neonatally androgenized females.
Science 161, 1027-1028 (1968)

Engel, P.: Female mating behavior shown by male mice after treatment with different substances.
Endocrinology 30, 623 (1942)

Feder, H.H.: Specificity of testosterone and estradiol in the differentiating neonatal rat.
Anat.Rec. 157, 79-86 (1967)

Ford, D.H., and Young W.C.: The role of progesterone in the production of cyclic vaginal changes in the female guinea pig.
Endocrinology 49, 795-804 (1951)

Frank, A.H., and Fraps, R.M.: Induction of estrus in the ovariectomized golden hamster. Endocrinology 37, 357-361 (1945)

Fuller, G.B., Zarrow, M.X., Anderson, C.O., and Denenberg, V.H.: Testosterone propionat during gestation in the rabbit: effect on subsequent maternal behavior. J.Reprod.Fertil. 23, 285-29o (197o)

Gerall, A.A.: An attempt to induce precocious sexual behavior in male guinea pigs by injections of testosterone propionate. Endocrinology 63, 28o-284 (1958)

Gerall, A.A.: The effect of prenatal and postnatal injections of testosterone propionate on prepuberal male guinea pig sexual behavior. J.comp.Physiol.Psychol. 56, 92-95 (1963)

Goldfoot, D.A., Resko, J.A., and Goy, R.W.: Induction of target organ insensitivity to testosterone in the male guinea pig with cyproterone. J.Endocr. 5o, 423-429 (1971)

Gorski, R.A., and Wagner, J.W.: Gonadal activity and sexual differentiation of the hypothalamus. Endocrinology 76, 226 (1965)

Goy, R.W., Bridson, W.E., and Young W.C.: The maximally effective period for the behavioral modification of female guinea pigs treated prenatally with testosterone propionate. Abstract. Anat.Rec. 139, (1961)

Goy, R.W., Bridson, W.E., and Young, W.C.: Period of maximal susceptibility of the prenatal female guinea pig to masculinizing actions of testosterone propionate. J.comp.Physiol. 57, 166-174 (1964)

Goy, R.W., Phoenix, C.H., and Meidinger, R.: Postnatal development of sensitivity to estrogen and androgen in male, female and pseudohermaphroditic guinea pigs.
Anat.Rec. 157, 87-96 (1967)

Goy, R.W., Pheonix, C.H., and Young W.C.: A critical period for the suppression of behavioral receptivity in adult female rats by early treatment with androgen.
Anat.Rec. 142, 3o7 (1962)

Goy, R.W., and Young, W.C.: Strain difference in the behavioral responses of female guinea pigs to a-estradiol benzoate and progesterone.
Behaviour 1o, 34o-354 (1957)

Goy, R.W., and Young, W.C.: Responses of androgen-treated spayed female guinea pigs to estrogen and progesterone. Abstract.
Anat.Rec. 131, 56o (1958)

Gray, J.A., Levine, S., and Broadhurst, P.L.: Gonadal hormone injections in infancy and adult emotional behavior.
Anim. Behav. 13, 33 (1965)

Grunt, J.A., and Young, W.C.: Changes in strength of sex drive in the male guinea pig from age 22 to 439 days. Abstract.
Anat.Rec. 113, 596 (1952 a)

Grunt, J.A., and Young, W.C.: Differential reactivity of individuals and the response of the male guinea pig to testosterone propionate.
Endocrinology 51, 237-248 (1952 b)

Grunt, J.A., and Young, W.C.: Psychological modification of fatigue following orgasm (ejaculation) in the male guinea pig.
J.comp.Physiol.Psychol. 45, 5o8-51o (1952 c)

Grunt, J.A., and Young, W.C.: Consistency of sexual behavior patterns in individual male guinea pigs following castration and androgen therapy.
J.comp.Physiol.Psychol. 46, 138-144 (1953)

Guimarais, A.: Effets de la castration sur les cornes peniennes et les denticules du culde-sac du penis chez le cobaye.
C.R.Soc.Biol. (Paris) 98, 551-552 (1928)

Harris, G.W.: Castration of the newborn male rat and lack of sexual differentation of the brain.
J.Physiol. (Lond.) 169, 117 (1963)

Harris, G.W.: Sex hormons, brain development and brain function.
Endocrinology 75, 627-648 (1964)

Harris, G.W., and Levine, S.: Sexual differentiation of the brain and its experimental control.
J.Physiol. (Lond.) 181, 379-4oo (1965)

von Hasselbach, C.: Untersuchungen an Ratten über die Bedeutung der perinatalen Androgene für die Differenzierung der hypothalamischen Kerngebiete, welche die hypophysäre Prolaktin-Sekretion regulieren.
Med.-Diss., FU, Berlin (197o)

Hoar, R.M., Goy, R.W., and Young, W.C.: Loci of action of thyroid hormone on reproduction in the female guinea pig.
Endocrinology 6o, 337-346 (1957)

Hu, C.K., and Frazier, C.N.: Masculinization of adult female rabbit following injection of testosterone propionate.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 42, 82o-823 (1939)

Ischii, O.: Observations on the sexual cycle of the guinea pig.
Biol. Bull. 38, 237-25o (192o)

Kent, G.C.jr., and Libermann, M.J.: Vaginal smears and mating responses in ovariectomized hamsters following estrone and progesterone injections with special reference to the vaginal smear in induced mating.
J.exp.Zool. 1o6, 267-28o (1947)

Klein, M.: Administration of sex hormones and sexual behavior.
Ciba Found.Coll. Endocr. 3, 323-337 (1952)

Kun, H.: Psychische Feminisierung und Hermaphrodisierung von Männchen durch weibliches Sexualhormon.
Endokrinologie 13, 311-323 (1934)

Levine, S.: Sex difference in the brain.
Sci.Amer. 214, 84-9o (1966)

Levine, S., and Mullins, R.F.jr.: Sexual differentiation and behavior.
Excerpta med (Amst.),Int.Congr.Ser., 132, 925-931 (1967)

Lipschütz, A.: Experimenteller Hermaphroditismus und der Antagonismus der Geschlechtsdrüsen.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 2o7, 548-562 (1925)

Lipschütz, A.: Wiedervermännlichung eines kastrierten Meerschweinchens nach Eierstockverpflanzung.
Arch.path.Anat. 285, 35-45 (1932)

Loeb, L.: The correlation between the cyclic changes in the uterus and the ovaries in the guinea pig. Biol.Bull. 27, 1-44 (1914)

Louttit, C.M.: Reproductive behavior of the guinea pig. I. The normal mating behavior. J.comp.Psychol. 7, 247-265 (1927)

Louttit, C.M.: Reproductive behavior of the guinea pig. II. The ontogenesis of the reproductive behavior pattern. J.comp.Psychol. 9, 293-3o4 (1929)

Meidinger, R.: Differential effect of testosterone propionate given prenatally on sexually dimorphic and sexually isomorphic measures of behavior in the guinea pig. Amer.Zool. 2, 54o (1962)

Meyerson, B.J.: Female copulatory behavior in male and androgenized female rats after oestrogen/amine depletor treatment. Nature (Lond.) 217, 683-684 (1968)

Moore, C.R., and Price, D.: Some effects of testosterone and testosterone propionate in the rat. Anat.Rec. 71, 59-78 (1938)

Morris, D.: The reproductive behavior of the zebra finch, (Poephila gutala), with special reference to pseudofemale behavior and displacement activities. Behavior 6, 271-322 (1954)

Morris, D.: The causation of pseudofemale and pseudomale behavior, a further comment. Behavior 8, 46-56 (1955)

Mühlbock, O.: Keine antagonistische Wirkung des Östradiolbenzoates auf die Kopulationsfähigkeit männlicher mit Testosteronpropionat behandelter Ratten. Acta brev.neerl.Physiol. 1o, 69-74 (194o)

Nelson, W.O., and Gallagher, T.F.: Some effects of androgenic substances in the rat.
Science 84, 23o-232 (1936)

Neumann, F.: Die Bedeutung der Androgene für die Sexualdifferenzierung.
Berl.Münch.tierärztl.Wschr. 83, 389-393 (197o)

Neumann, F., and Elger, W.: Physiological and psychical intersexuality of male rats by early treatment with an antiandrogenic agent.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 1oo, 174, Abstract No. 142 (1965)

Neumann, F., and Elger, W.: The effect of the antiandrogen 1,2α-methylene-6-chloro-$\Delta^{4,6}$-pregnadiene-17α-ol-3,2o-dione-17α-acetate (cyproterone acetate) on the development of the mammary glands of male foetal rats.
J. Endocr. 36, 347 (1966 a)

Neumann, F., and Elger, W.: Permanent changes in gonadal function and sexual behavior as a result of early feminization of male rats by treatment with an antiandrogenic steroid.
Endokrinologie 5o, 2o5-225 (1966 b)

Neumann, F., Elger, W., and von Berswordt-Wallrabe, R.: The structure of the mammary glands and lactogenesis in feminized male rats.
J. Endocr. 36, 353 (1966 a)

Neumann, F., Elger, W. und von Berswordt-Wallrabe, R.: Intersexualität männlicher Feten und Hemmung androgenabhängiger Funktionen bei erwachsenen Tieren durch Testosteronblocker.
Dtsch.med.Wschr. 92, 36o (1967 a)

Neumann, F., Elger, W., von Berswordt-Wallrabe, R. und Kramer, M.: Beeinflussung der Regelmechanismen des Hypophysen-Zwischenhirnsystems von Ratten durch einen Testosteron-Antagonisten. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 255, 221 (1966 b)

Neumann, F., Elger, W., and Steinbeck H.: Antiandrogens and reproductive development. Phil.Trans.Roy.Soc.Lond.B. 259, 179-184 (197o)

Neumann, F., Elger, W. und Steinbeck, H.: Die Bedeutung der Androgene für die "Prägung des Gehirns". J.Neuro-Visceral Rel. Suppl. X, 296-3o9 (1971)

Neumann, F., Hahn, J.D. und Kramer, M.: Hemmung von testosteronabhängigen Differenzierungsvorgängen der männlichen Rateen nach der Geburt. Acta endocr. (Kbh.) 54, 227-24o (1967 b)

Neumann, F. und Steinbeck, H.: Hormonale Beeinflussung des Verhaltens. Klin.Wschr. 49, 79o-8o6 (1971)

Neumann, F., Steinbeck, H., and Hahn, J.D.: Hormones and brain differentiation. Workshopt Conference on Integration of Endocrine and Non-Endocrine "Mechanisms in the Hypothalamus" Pergamon Press, Stresa 1969

Palka, T.S., and Sawyer, C.H.: Induction of estrous behavior in rabbits by hypothalamic implants of testosteron. Amer.J.Physiol. 211, 225 (1966)

Peterson, R.R., Webster, R.C., Rayner, B., and Young, W.C.: The thyroid and reproductive performance in the adult female guinea pig. Endocrinology 51, 5o4-518 (1952)

Pfeiffer, C.A.: Sexual differences of the hypophyses and their determination by the gonads. Amer.J.Anat. 58, 195-225 (1936)

Phoenix, C.H., Goy, R.W., Gerall, A.A., and Young, W.C.: Organizing action of prenatally administered testosteron propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. Endocrinology 65, 369-382 (1959)

Raynaud, A.: Comportement sexuel des souris femelles intersexuees. C.R.Soc.Biol. (Paris) 127, 993-995 (1938)

Ring, J.R.: The estrogen-progesterone induction of sexual receptivity in the spayed female mouse. Endocrinology 34, 269-275 (1944)

Ring, J.R.: The hormonal induction of mating responses in the spayed-adrenalectomized female rat. Endocrinology 37, 237-244 (1945)

Riss, W., Valenstein, E.S., Sinks, J., and Young, W.C.: Development of sexual behavior in male guinea pigs from genetically different stocks under controlled conditions of androgen treatment and caging. Endocrinology 57, 139-146 (1955)

Riss, W., and Young, W.C.: The failure of large quantities of testosterone propionate to activate low drive male guinea pigs. Endocrinology 54, 232-235 (1954)

Robson, J.M., and Schönberg, A.: Oestrus reactions, including mating, produced by triphenyl ethylene. Nature (Lond.) 140, 196 (1937)

Sand, K.: Experiments on the internal secretion of the sexual glands, especially on experimental hermaphroditism.
J.Physiol. (Lond.) 53, 257-263 (1919)

Segal, S.J., and Johnson, D.C.: Inductive influence of steroid hormones on neural system.
Arch.Anat.micr. 48, 261-265 (1959)

Seward, J.P.: Studies on the reproductive activities of the guinea pig. III. The effect of androgenic hormone on sex drive in males and females.
J.comp.Psychol. 3o, 435-449 (194o)

Shapiro, H.A.: Effect of testosterone propionate on mating.
Nature (Lond.) 139, 588-589 (1937)

Sollenberger, R.T., and Hamilton, J.B.: The effect of testosterone propionate upon the sexual behavior of castrated male guinea pigs.
J.comp.Psychol. 28, 81-92 (1939)

Steinach, E.: Untersuchungen zur vergleichenden Physiologie der männlichen Geschlechtsorgane insbesondere der accessorischen Geschlechtsdrüsen.
Arch.ges.Physiol. 56, 3o4-338 (1894)

Steinach, E.: Willkürliche Umwandlung von Säugetiermännchen in Tiere mit ausgeprägt weiblichen Geschlechtscharakteren und weiblicher Psyche.
Arch.ges.Physiol. 144, 71-1o8 (1912)

Steinach, E.: Feminisierung von Männchen und Maskulinisierung von Weibchen.
Zbl.Physiol. 27, 717-723 (1913)

Steinach, E.: Pubertätsdrüsen und Zwitterbildung.
Roux.Arch.Entwicklungsmech.Organ. 42, 3o7-332 (1916)

Steinbeck, H.,Neumann, F., and Elger, W.: Sexual activity of male rats under the influence of estradiol and antiandrogens and recurrence of Libido after assation of treatment.
VI. Acta Endocrinologica Congress, Helsinki 1967.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 119, 63 (Abstr.No. 47)

Steinbeck, H., Neumann, F., and Elger, W.: Effect of an antiandrogen of the differentiation of the internal genital organs in dogs.
J.Reprod.Fertil. 23, 223-227 (197o)

Stern, S., and Schuetz, A.W.: Asynchrony of ovulation and mating in mice treated with gonadotrophins.
J.Reprod.Fertil. 23, 257-261 (197o)

Stockard, C.R., and Papanicolaou, G.N.: The existence of a typical oestrus cycle in the guinea pig - with a study of its histological and physiological changes.
Amer.J.Anat. 22, 225-283 (1917)

Stockard, C.R., and Papanicolaou, G.N.: Vaginal closure membrance, copulation, and the vaginal plug in the guinea pig, with furhter considerations of the oestrous rhythm.
Biol.Bull. 37, 222-245 (1919)

Stone, C.P.: The retention of copulatory ability in male rats following castration.
J.comp.Psychol. 7, 369-387 (1927)

Stone, C.P.: Copulatory activity in adult male rats following castration and injections of testosterone propionate.
Endocrinology 24, 165-174 (1939)

Stone, C.P.: Precocious copulatory activity induced in male rats by subcutaneous injections of testosterone propionate.
Endocrinology 26, 511-515 (1940)

Takewaki, K.: Some aspects of hormonal mechanism involved in persistent oestrus in the rat.
Experientia 18, 1-6 (1962)

Tressider, D.B.: Oestrus and fecundity in the guinea pig.
Amer.Naturalist 56, 347-359 (1922)

Turner, C.D.: The modification of sexual differentiation in genetic female mice by the prenatal administration of testosterone propionate.
J.Morphol. 65, 353-381 (1939)

Ulrich, R.E., and Azrin, N.H.: Reflexive fighting in response to aversive stimulation.
J.exp.Anal.Behav. 5, 511 (1962)

Valenstein, E.S., Riss, W., and Young, W.C.: Sex drive in genetically heterogeneous and highly inbred strains of male guinea pigs.
J.comp.Physiol.Psychol. 47, 162-165 (1954)

Voss, H.E.: Über weibliche Sexualhormone (Thelytropine). Beiträge zur Physiologie der vaginalen Brunstvorgänge des Meerschweinchens.
Pflügers Arch.Ges.Physiol. 216, 156-180 (1927)

Warren, R.P., and Aronson, L.R.: Sexual behavior in castrated adrenalectomized hamsters maintained on DCA.
Endocrinology 58, 293-304 (1956)

Webster, R.C., and Young, W.C.: Adolescent sterility in the male guinea pig.
Fertil. and Steril. 2, 175-181 (1951)

Wilson, J.G., and Young, W.C.: Sensitivity to estrogen studied by means of experimentally induced mating responses in the female guinea pig and rat. Endocrinology 29, 779-783 (1941)

Young, W.C.: The hormones and mating behavior. In: Sex and Internal Secretions, Vol. II, pp. 1173-1239, Williams and Wilkins, Baltimore 1961

Young, W.C.: Patterning of sexual behavior in the guinea pig. Canad.psychiat.Ass.J. 8, 36-40 (1963)

Young, W.C.: The organization of sexual behavior by hormonal action during the prenatal and larval periods in vertebrates. In: Sex and Behavior, Beach, F.A. (ed.), pp. 89-107, Wiley and Sons, Inc. 1965

Young, W.C., Dempsey, E.W., Hagquist, C.W., and Boling, J.L.: Sexual behavior and sexual receptivity in the female guinea pig. J.comp.Psychol. 27, 49-68 (1939)

Young, W.C., Dempsey, E.W., and Myers, H.I.: Cyclic reproductive behavior in the female guinea pig. J.comp.Psychol. 19, 313-335 (1935)

Young, W.C., Dempsey, E.W., Myers, H.I., and Hagquist, C.W.: The ovarian condition and sexual behavior in the female guinea pig. Amer.J.Anat. 63, 457-487 (1938)

Young, W.C., Goy, R.W., and Phoenix, C.N.: Hormones and sexual behavior. Science 143, 212-218 (1964)

Young, W.C., and Grunt, J.A.: The pattern and measurement of sexual behavior in the male guinea pig. J.comp.Physiol.Psychol. 44, 492-5oo (1951)

Young, W.C., Myers, H.I., and Dempsey, E.W.: Some data from a correlated anatomical, physiological and behavioristic study of the reproductive cycle in the female guinea pig. Amer.J.Physiol.1o5, 393-398 (1933)

Yucker, I.: Effects of an antiandrogen on the mating behavior of male guinea pigs and rats. J. Endocr. 35, 2o9-21o (1966)

VI. DANKSAGUNG

Herrn Priv.-Doz. Dr. F. Neumann, Leiter des Departments für Endokrinpharmakologie der Schering AG Berlin, danke ich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit, für die freundliche Beratung bei der Durchführung der Untersuchungen und für die Durchsicht der Arbeit.

Den Mitarbeitern der Abteilung für Endokrinpharmakologie der Schering AG, besonders Frau Brandt und Fräulein Blach, die mich mit Rat und Tat unterstützten, möchte ich für ihre Hilfe danken.
Ebenfalls danke ich Herrn Lohmann, der einige Fotos anfertigte, und Herrn Dr. Wiemann, der mir bei der statistischen Auswertung behilflich war.

Der Schering AG danke ich für die finanzielle Unterstützung, die ich während meiner Tätigkeit erhielt.

VII. LEBENSLAUF

Am 6. November 1944 wurde ich als ältester Sohn des Polizeibeamten Kurz Etzel und seiner Ehefrau Ingeborg in Berlin-Hermsdorf geboren.

Am 1. September 195o wurde ich in die 14. Grundschule eingeschult, von der ich 1957 auf das Humboldt-Gymnasium in Berlin-Tegel überwechselte. Die Reifeprüfung bestand ich im März 1964.

Hierauf folgte eine einjährige Militärzeit, nach der ich im Mai 1965 an der Freien Universität Berlin mein Studium an der veterinärmedizinischen Fakultät aufnahm. Nach vier Semestern bestand ich im Frühjahr 1967 die tierärztliche Vorprüfung, nach fünf darauffolgenden klinischen Semestern legte ich am 28. Mai 197o das Staatsexamen ab.

Nach einer überbrückenden Aushilfstätigkeit an der Klinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin bin ich seit Februar 1971 in der Abteilung für Endokrinpharmakologie der Schering AG Berlin als Doktorand tätig.